

Micotoxinas: riscos à saúde humana pela ingestão diária de alimentos contaminados e sua ocorrência em amostras clínicas

Mycotoxins: risks to human health due to daily ingestion of contaminated food and its occurrence in clinical samples

Micotoxinas: riesgos para la salud humana por la ingestión diaria de alimentos contaminados y su ocurrencia en muestras clínicas

Recebido: 23/12/2019 | Revisado: 10/02/2020 | Aceito: 05/03/2020 | Publicado: 10/03/2020

Geovana Dagostim Savi

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4143-5014>

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

E-mail: geovanasavi@gmail.com

Fernanda dos Santos Zenaide

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9170-9677>

Universidade Estácio de Sá, Brasil

E-mail: fzenaide@hotmail.com

Resumo

Fungos toxigênicos podem produzir micotoxinas em alimentos quando em condições favoráveis de temperatura e umidade. A ingestão diária destas micotoxinas nos alimentos pode trazer prejuízos a saúde humana e animal. O objetivo deste estudo foi verificar a exposição do organismo humano as micotoxinas e a sua ocorrência em amostras clínicas. Nesta revisão bibliográfica, os artigos foram selecionados por meio de banco de dados usando palavras combinadas para a busca do tema principal, sendo recrutados 60 trabalhos para a revisão geral e selecionados 20 desses para os dados de exposição às micotoxinas e achados em amostras clínicas. As micotoxinas são encontradas em diversos alimentos, desde cereais, leguminosas, frutas e vegetais. São moléculas altamente resistentes que permanecem mesmo após processamento na indústria, inclusive nos seus subprodutos. A intoxicação crônica pode ocorrer nos indivíduos, trazendo prejuízos a saúde. O achado de micotoxinas nas amostras clínicas de indivíduos de uma determinada região pode auxiliar no conhecimento de quanto esta população está realmente exposta, possibilitando assim, diferentes providências com o intuito de evitar possíveis doenças. A avaliação da exposição às micotoxinas é de fundamental importância para a saúde pública, uma vez que pode auxiliar na prevenção ou redução de doenças ocasionadas por estas toxinas. Esta revisão pode contribuir para instigar novas

pesquisas de investigação sobre a possível relação da exposição pela ingestão de micotoxinas com as doenças decorrentes da sua interação com o organismo.

Palavras-chave: Micotoxinas; Alimentos; Exposição; Saúde; Urina.

Abstract

Toxigenic fungi can produce mycotoxins in food in favorable conditions of temperature and humidity. The daily intake of mycotoxins in food can cause harm to human and animal health. The aim of this study was to verify the exposure of the human organism to mycotoxins and their occurrence in clinical samples. The current study evaluated the risks to human health due to the toxicity caused by mycotoxins when consumed daily in foods, as well as their occurrence in clinical samples. In this bibliographic revision, the articles were selected through a database using combined words to search of main subject, which were recruited 60 papers for the general revision and 20 papers for the data of exposure mycotoxins by the daily intake and mycotoxins in clinical samples. Mycotoxins are often found in foods, including cereals, pulses, fruits and vegetables. They are highly resistant molecules that remain even after processing in the industry, including their by-products. Chronic intoxication can occur in individuals, causing health damage. The mycotoxins found in clinical samples of individuals from a region can help in the knowledge of how much the population is exposed. Thereby, it is possible take preventive measures in order to avoid possible diseases. The mycotoxins exposure has essential importance to public health, once that it may assist in the prevention or reduction of diseases. This review may contribute to instigate new research on the possible relation between mycotoxin exposure and the diseases caused by its interaction with the organism.

Keywords: Mycotoxins; Food; Exposure; Health; Urine.

Resumen

Los hongos toxicogénicos pueden producir micotoxinas en los alimentos cuando se encuentran en condiciones favorables de temperatura y humedad. La ingesta diaria de estas micotoxinas en los alimentos puede causar daños a la salud humana y animal. El objetivo de este estudio fue verificar la exposición del organismo humano a las micotoxinas y su aparición en muestras clínicas. En esta revisión de la literatura, los artículos se seleccionaron a través de una base de datos utilizando palabras combinadas para buscar el tema principal, se reclutaron 60 artículos para la revisión general y 20 se seleccionaron para los datos de exposición a micotoxinas y los resultados en muestras clínicas. Las micotoxinas se encuentran

en muchos alimentos, desde cereales, legumbres, frutas y verduras. Son moléculas altamente resistentes que permanecen incluso después del procesamiento en la industria, incluidos sus subproductos. La intoxicación crónica puede ocurrir en individuos, causando daños a la salud. El hallazgo de micotoxinas en muestras clínicas de individuos de una región determinada puede ayudar a saber cuánto está realmente expuesta esta población, lo que permite diferentes medidas para prevenir posibles enfermedades. La evaluación de la exposición a las micotoxinas es de fundamental importancia para la salud pública, ya que puede ayudar a prevenir o reducir las enfermedades causadas por estas toxinas. Esta revisión puede contribuir a instigar nuevas investigaciones sobre la posible relación entre la exposición a la ingestión de micotoxinas y las enfermedades derivadas de su interacción con el cuerpo.

Palabras clave: Micotoxinas; Comida; Exposición; Salud; Orina.

1. Introdução

Fungos filamentosos são microrganismos pluricelulares e eucariontes que podem ser encontrados de forma onipresente na natureza e tem alta capacidade de dispersão por meio de seus esporos (Tortora, Funke, & Case, 2012). Quando presentes em produtos agrícolas podem causar deterioração em partes da planta, grãos e sementes, perda do poder germinativo, descoloração, redução do valor nutritivo e alterações no odor. Podem desenvolver-se durante a plantação no campo, ou durante o armazenamento, quando encontram condições adequadas para sua sobrevivência, como alta temperatura e umidade (Alshannaq & Yu, 2017). Muitas vezes, a presença fúngica não é facilmente visível nos alimentos e também não causam significativas alterações. No entanto, o maior problema com relação à presença destes fungos nos alimentos está na sua capacidade de produzir metabólitos secundários chamados de micotoxinas (Marin, Ramos, Cano-Sancho, & Sanchis, 2013).

As micotoxinas são moléculas orgânicas compostas de anéis heterocíclicos irregularmente dispostos, altamente estáveis e resistentes. São produzidas por espécies de fungos ditos então, toxigênicos, principalmente do gênero *Alternaria*, *Aspergillus*, *Claviceps*, *Penicillium* e *Fusarium* (Bhat, Rai, & Karim, 2010). Estas toxinas fúngicas quando são ingeridas por meio de alimentos contaminados, podem causar inúmeros problemas de saúde ao organismo humano e animal. O efeito da exposição das micotoxinas no organismo irá depender de diferentes fatores, como a concentração e duração da exposição da micotoxina, bem como a idade, estado de saúde, estado nutricional e sexo do indivíduo. Os efeitos

toxicológicos podem ser agudos ou crônicos e irá depender do tipo de micotoxina (Bryden, 2007).

Existem várias micotoxinas já descritas, sendo que algumas apresentam maior ocorrência nos alimentos. Dentre estas, podemos citar as aflatoxinas (AFLs), que são produzidas especialmente por fungos do gênero *Aspergillus* durante o armazenamento de alimentos. A forma aflatoxina B₁ (AFB₁) é mais tóxica para os mamíferos e é classificada como carcinogênica em humanos pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, 2002). Também apresentam propriedades hepatotóxicas, teratogênicas, mutagênicas e de imunossupressão (Wijnands & van Leusden, 2000). Por outro lado, a toxina deoxinivalenol (DON) produzida especialmente por fungos do gênero *Fusarium* em plantas ainda no campo, pode provocar diminuição de crescimento e anorexia quando em doses baixas, enquanto doses elevadas induzem vômitos, efeitos imunotóxicos e mudanças neuroquímicas no cérebro. Também é um potente inibidor de síntese de proteínas (Escrivá, Font, & Manyes, 2015). Outras toxinas como zearalenona (ZEA), fumonisinas (FBs), ocratoxina (OTA) e citrinina (CIT) também irão apresentar efeitos tóxicos específicos e terão diferentes órgãos alvos no organismo (Alshannaq & Yu, 2017).

Não há medida específica de tratamento com relação às micotoxinas, o que deve ser realizado imediatamente após a ocorrência de micotoxicoses (intoxicação causada por toxinas fúngicas) é a remoção do alimento contaminado e o tratamento de sintomas e da doença provocados por essas. No entanto, existem inúmeras formas de evitar o desenvolvimento dos fungos nos alimentos, assim como a produção de suas toxinas (Luo, Liu, & Li, 2018), no entanto, muitas vezes não são suficientes para eliminá-las.

As micotoxinas são altamente encontradas em diversas matrizes alimentares, como arroz, trigo, cevada, milho, leite e seus subprodutos (Neme & Mohammed, 2017). A ingestão diária tolerável de cada micotoxina é estabelecida pelo Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), levando em consideração o consumo do alimento em gramas por dia e o peso corporal do indivíduo (JECFA, 2001).

No Brasil, a regulamentação de micotoxinas em diversos alimentos entrou em vigor desde 2012, no entanto, ela ainda continua sofrendo alterações que estão previstas até 2019 (ANVISA, 2011, 2017). Isto para permitir que novos limites sejam melhor avaliados a partir de análises da maior quantidade de dados disponíveis e que retratem a realidade nacional. Em adição, que sejam suficientes para a proteção da saúde do consumidor com o menor impacto possível na produção.

Com o alto consumo de cereais contaminados com micotoxinas, estes são possivelmente metabolizados no organismo e eficazmente excretados. Por isso, quantidades quantificáveis destas toxinas são esperadas em amostras clínicas como sangue e urina (Brewer, Thrasher, Straus, Madison, & Hooper, 2013; Cao et al., 2018; Ezekiel et al., 2014). Produtos derivados da toxina que resultam da sua biotransformação no organismo também são comumente encontrados (Ediage et al., 2012; Freire & Sant'Ana, 2018). O achado de micotoxinas nas amostras clínicas indica uma estimativa mais precisa da exposição humana a esses contaminantes.

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi verificar a exposição do organismo humano as micotoxinas e a sua ocorrência em amostras clínicas. Essas informações podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias de monitoramento destes contaminantes na população humana, assim como auxiliar na compreensão de como as micotoxinas podem estar diretamente relacionadas às doenças humanas.

2. Metodologia

A estratégia metodológica definida no estudo foi a revisão bibliográfica, conforme descrita por Pereira et al. (2018), com uma pesquisa exploratória elaborada a partir de artigos científicos previamente publicados. Para selecionar os artigos foram utilizados os bancos de dados: Scopus, Scielo.br e Pubmed, usando os principais termos de busca: exposição-micotoxinas (*exposure-mycotoxin*), ingestão diária-micotoxinas (*daily intake-mycotoxin*), amostras clínicas-micotoxinas (*clinical samples-mycotoxin*), micotoxinas-urina e plasma (*mycotoxins-urine and plasma*). No total foram recrutados em torno de 60 trabalhos para a revisão geral, porém artigos que após leitura não se referiram ao objetivo principal da presente pesquisa foram excluídos. No total, 20 estudos foram selecionados para a discussão da ocorrência de micotoxinas e sua relação com a ingestão diária de alimentos contaminados (n=10), assim como a sua associação com doenças quando encontradas em amostras clínicas (n=10). Estes trabalhos tiveram seus dados divulgados nos anos de 2010 a 2018.

3. Desenvolvimento

3.1. Histórico

Doenças associadas às micotoxinas já foram relatadas na história de modo preocupante, uma vez que a ingestão diária de alimentos contaminados pode causar intoxicação aguda e trazer inúmeros prejuízos à saúde humana e animal. Um exemplo disso foi o aparecimento de uma doença que causou a morte de mais de 100.000 perus no ano de 1960 nas granjas inglesas (Stevens, 1960). Os veterinários denominaram de doença “X” dos perus (Blount, 1961), a qual matava as aves dentro de uma semana. Os sintomas mais comuns eram a falta de apetite, diminuição da mobilidade, fraqueza das asas, das pernas e o aparecimento de lesões necróticas no fígado. Devido à ausência de agente infeccioso relacionado à doença, a principal suspeita foi de intoxicação alimentar. Verificou-se então que a alimentação fornecida aos perus continha amendoim, sendo isolado desse um metabólito altamente tóxico, e neste caso, foi esse o achado que explicou o surto ocorrido (ASPLIN, 1961). Foi constatado também que esta toxina era um metabólito secundário produzido pelo fungo da espécie *Aspergillus flavus* que se desenvolvia no amendoim derivado do Brasil em condições favoráveis de umidade e temperatura. Inicialmente foram isoladas do amendoim quatro substâncias tóxicas, as AFLs, e então, classificadas em AFB₁, AFB₂, AFG₁ e AFG₂, conforme as suas fluorescências azuis e esverdeadas. Após este episódio, estudos sobre micotoxinas são frequentes até os dias de hoje, resultando na identificação e análise de um elevado número de moléculas diferentes que juntamente com seus derivados, levou a publicação de vários livros, artigos e trabalhos de pesquisa.

Quando se relata sobre o histórico das micotoxinas, o ergotismo é umas micotoxicoses mais antigas já descritas em humanos. A toxina do Ergot associada à ingestão de farinha de centeio contaminada pelo fungo do gênero *Claviceps* foi responsável pela morte de milhares de pessoas na idade média entre os séculos XI e XVI na Europa. Nestes casos, os sinais clínicos em humanos eram especialmente a gangrena, além de efeitos no sistema nervoso central e trato gastrointestinal. Nos animais, os efeitos eram semelhantes, sendo a perda da orelha e outros apêndices um efeito comum (Demeke, Kidane, & Wuhib, 1979).

Um dos casos relatado no estado de Maranhão, Brasil, sugere uma relação do beribéri cardíaco ou doença do arroz amarelado associado à ingestão de arroz mofado. Esta doença está associada à intoxicação por citreoviridina, metabólito do *Penicillium citreonigrum*. O beribéri é caracterizado pela deficiência de tiamina (vitamina B1) que ocasiona paralisia nos membros, convulsões, danos cardiovasculares e comprometimento cardíaco. As amostras de arroz foram encontradas com alta contagem de fungos coletadas nos anos de 2004 a 2007, quando ocorreu o surto de beribéri e ocorreram 32 mortes. Dez das onze estirpes de *P.*

citreonigrum encontrados nas amostras foram capazes de produzir citreoviridina (Rosa et al., 2010).

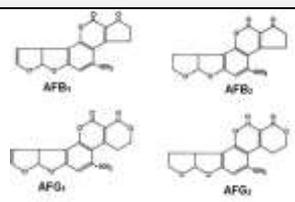
Diante dos fatos ocorridos na história, doenças relacionadas às micotoxinas podem ocorrer devido ao metabolismo das toxinas no organismo humano e animal. Este se dá pela absorção, distribuição, biotransformação e excreção das micotoxinas, o que pode levar a toxicidade, defeitos bioquímicos, funcionais e anatômicos, e inclusive a morte (Bryden, 2007; Bryden, 2012). Nem sempre é possível relacionar a ingestão de alimentos contaminados por micotoxinas com as doenças ocasionadas ao organismo, especialmente quando se trata de uma intoxicação crônica. Isso ocorre especialmente pela baixa concentração de micotoxinas encontradas nos alimentos e devido ao longo tempo de exposição necessário à intoxicação. No entanto, a preocupação com os riscos à saúde é constante, principalmente pela frequente ocorrência destas micotoxinas em diversos alimentos que são consumidos diariamente pela população.

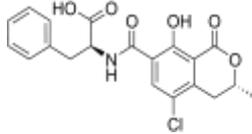
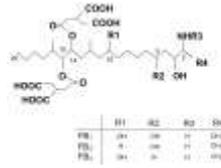
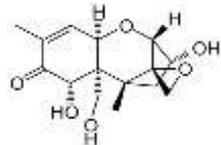
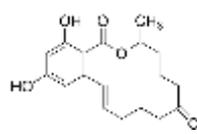
3.2. Riscos à saúde pela ingestão de micotoxinas

A contaminação de alimentos por micotoxinas é um sério problema mundial. De acordo com a FAO, 25% dos alimentos podem estar contaminados por fungos produtores de micotoxinas, levando a uma alta perda econômica para a indústria alimentícia, além dos danos à saúde humana e animal (FAO, 2002).

Isoladamente cada toxina pode apresentar efeitos tóxicos específicos no organismo humano e animal. Alguns exemplos de micotoxinas comumente encontradas em cereais, leguminosas, frutas e vegetais são as AFLs, OTA, FBs, DON e ZEA, como mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Micotoxinas, produzidas por fungos toxigênicos, comumente encontradas em alimentos.

Micotoxinas	Fungos Toxigênicos	Estrutura Química
Aflatoxinas (AFLs)	<i>A. flavus</i> <i>A. parasiticus</i>	

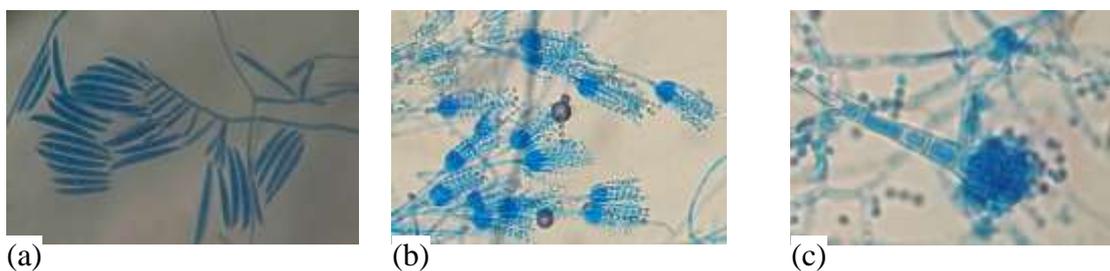
Ocratoxina (OTA)	<i>P. verrucosum</i> <i>A. ochraceus</i>																					
Fumonisin (FBs)	<i>F. verticillioides</i> e <i>F. proliferatum</i> .	 <table border="1"><thead><tr><th></th><th>H1</th><th>H2</th><th>H3</th><th>H4</th></tr></thead><tbody><tr><td>FB1</td><td>OH</td><td>OH</td><td>H</td><td>OH</td></tr><tr><td>FB2</td><td>H</td><td>H</td><td>H</td><td>OH</td></tr><tr><td>FB3</td><td>H</td><td>H</td><td>H</td><td>H</td></tr></tbody></table>		H1	H2	H3	H4	FB1	OH	OH	H	OH	FB2	H	H	H	OH	FB3	H	H	H	H
	H1	H2	H3	H4																		
FB1	OH	OH	H	OH																		
FB2	H	H	H	OH																		
FB3	H	H	H	H																		
Deoxinivalenol (DON)	<i>F. graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> e <i>F. avenaceum</i>																					
Zearalenona (ZEA)	<i>F. culmorum</i> , <i>F. equiseti</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. verticillioides</i>																					

Fonte: do autor.

É possível observar na Tabela 1 as principais espécies fúngicas toxigênicas capazes de produzir as micotoxinas, as quais apresentam estruturas químicas de alta toxicidade e resistência à degradação.

As micotoxinas são produzidas especialmente pelos gêneros fúngicos: *Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium*, os quais são mostrados na Figura 1.

Figura 1. Fungos do gênero: (a) *Fusarium*, (b) *Penicillium*, (c) *Aspergillus* sp. visualizados por microscopia óptica de 400x.



Fonte: Savi et al. (2013).

A Figura 1 apresenta os gêneros fúngicos responsáveis pela produção de micotoxinas. É possível observar detalhes da estrutura de frutificação de cada gênero, formada principalmente por hifas e esporos.

Entre as AFLs, AFB₁ é a forma mais tóxica para os mamíferos e apresenta propriedades hepatotóxicas, teratogênicas e mutagênicas, é classificada no grupo classe 1 da IARC e causa danos tais como hepatite tóxica, hemorragia, edema, imunossupressão e carcinoma hepático (IARC, 1993).

A OTA demonstra efeitos nefrotóxicos, teratogênicos, embriotóxicos, genotóxicos, neurotóxicos, imunossupressivos e carcinogênicos, sendo classificada como pertencente ao grupo 2B da IARC (IARC, 1993). Os efeitos bioquímicos da OTA recorrem principalmente a partir de sua semelhança estrutural com o aminoácido essencial, fenilalanina. Podem atuar na inibição da síntese de proteínas, RNA e DNA (AISH, 2004).

As FBs são responsáveis pela leucoencefalomácia em equinos e coelhos, edema pulmonar e hidrotórax em suínos, efeitos hepatotóxicos, carcinogênicos e apoptose no fígado de ratos (Pozzi et al., 2001). São inibidoras específicas da ceramida sintase e seus efeitos tóxicos podem estar relacionados com sua capacidade em romper metabolismo de fosfolipídios, resultando em uma grande quantidade de problemas na regulação e comunicação celular. A *International Association on Research of Cancer* (IARC) classificou FBs e seus metabólitos como compostos de possível carcinogenicidade em humanos (IARC, 1993).

Os efeitos tóxicos de DON em doses agudas são caracterizados por diarreia, vômito, leucocitose, hemorragia, choque circulatório, podendo levar a morte. As doses crônicas são caracterizadas por recusa alimentar, redução do ganho de peso e na absorção de nutrientes, além de alterações neuroendócrinas e imunológicas (Pestka & Smolinski, 2005).

A ZEA tem capacidade de se ligar aos receptores de estrogênio, levando a alterações no trato reprodutivo e uma variedade de sintomas, incluindo: diminuição da fertilidade, aumento da reabsorção embriotal e redução da ninhada em animais. A IARC concluiu que havia evidência limitada para avaliar a capacidade carcinogênica de ZON (IARC, 1993). Contudo, a *Scientific Committee on Food* (SCF) da União Européia observou a ocorrência de tumores em estudos clínicos devido às características estrogênicas da micotoxina (SCF, 2002; Zinedine, Soriano, Moltó, & Mañes, 2007).

As micotoxinas são moléculas orgânicas compostas de anéis heterocíclicos irregularmente dispostos (Pitt, 2000) resistentes ao processamento na indústria, como moagem e aquecimento, por isso, se presentes nos alimentos podem permanecer em seus subprodutos. Devido a isto, as micotoxinas entram na cadeia alimentar de animais e humanos diretamente pela ingestão de alimentos e subprodutos contaminados.

As micotoxinas continuam sendo um desafio para indústria alimentícia, principalmente pela dificuldade de controlar os fungos toxigênicos tanto no campo quanto no armazenamento dos alimentos. Mesmo que os fungos sejam eliminados durante o processamento, as micotoxinas frequentemente permanecem nos alimentos devido a alta resistência de sua estrutura, ocasionando muitos malefícios à saúde humana e animal.

3.3. Exposição as micotoxinas pela ingestão de alimentos contaminados

Em estudo realizado com milho e seus subprodutos no Brasil, foi possível detectar a presença de FBs em várias frações do grão de milho, sendo que a farinha de milho foi o produto que apresentou maior nível de contaminação (FB₁: 1305 µg/kg e FB₂: 651 µg/kg). Quase metade das amostras de milho (47%) não estava de acordo com os limites máximos permitidos pela legislação brasileira para FBs. Estas toxinas também foram detectadas em flocos de milho e pipoca. No entanto, a média de ingestão diária máxima tolerável dessa micotoxina na farinha de milho para a população de Santa Catarina (Brasil) estava abaixo do estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (Savi et al., 2016a). (Savi, Piacentini, Marchi, & Scussel, 2016).

Em trigo em grãos, a fração do farelo apresentou a maior concentração de DON (2278 µg/kg), sendo que 35% das amostras não estavam de acordo com a legislação brasileira. Amostras de pães e bolachas também apresentaram contaminação por DON. Neste estudo, a farinha de trigo foi o alimento que melhor contribuiu para a ingestão de DON na região Sul do Brasil. No entanto, a média de ingestão diária máxima tolerável estava abaixo do estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (Savi et al., 2016b).

No Paquistão, amostras de arroz foram analisadas quanto à presença de AFLs, especialmente a AFB₁. As maiores médias de contaminação foram encontradas em arroz integral com níveis 8,91 µg/kg e 12,4 µg/kg para AFB₁ e AFLs, respectivamente. Já para arroz branco, a maior concentração encontrada foi com OTA (8,5 µg/kg). Neste estudo, os autores alertam que o consumo do arroz pela população da província de Punjab, Paquistão, pode aproximar-se dos valores toxicológicos de referência para AFB₁ e OTA. A alta média de exposição diária pela ingestão do alimento é de 22,2 e 24,2 ng/kg/peso corporal/dia para AFB₁ e OTA, respectivamente, representando um perigo para a população local (Iqbal, Asi, Hanif, Zuber & Jinap, 2016).

É bem conhecido que a aflatoxina M₁, um metabólito hidroxilado da AFB₁, pode ser encontrado no organismo em tecidos animais, urina e leite, após a ingestão de alimentos

contaminados contendo a AFB₁. Em estudo realizado no estado do Paraná (Brasil) 87,5% das amostras de leite apresentaram contaminação por AFM₁ com média de 19,6 ng/L. No entanto, somente no período do outono, a ingestão diária de AFLs pela ingestão de leite foi mais alta do que os limites estabelecidos pela JECFA (2001). Os autores enfatizam que esta estação é caracterizada por baixas temperaturas e seca, e que os animais neste período podem permanecer mais confinados e por isso, recebem a maior parte da alimentação com ração (Silva, Janeiro, Bando & Machinski Jr, 2015). Se caso a ração estiver contaminada com AFB₁, esta pode ser biotransformada em AFM₁ no organismo animal e assim ser encontrada no leite em altos níveis.

Outros estudos relatando a ocorrência de micotoxinas em alimentos e a sua ingestão diária foram adicionados na Tabela 2. (Savi, Piacentini, Tibola, et al., 2016).

Tabela 2. Ocorrência de micotoxinas em alimentos e exposição pela ingestão diária.

Alimentos	Micotoxinas	Ingestão diária*	Local	Autor
Pipoca	FBs; AFB ₁ ; Toxina T ₂ ; Neosolaniol	< limite tolerável	Brasil	(Andrade et al., 2018)
Arroz	AFLs; OTA	~limite tolerável	Paquistão	(Iqbal et al., 2016)
Cevada	DON e outros tricotecenos; FB ₁ e OTA	< limite tolerável	Tunísia	(Juan, Berrada, Manes, & Oueslati, 2017)
Cerveja	DON; DON-3- glucosídeo; ZEA; Toxina HT-2; FB ₁	< limite tolerável	Espanha	(Pascari, Ortiz-Solá, Marín, Ramos, & Sanchis, 2018)
Pão	AFLs; ZEA; Enniatina	< limite tolerável	Espanha	(Saladino et al., 2017)

Milho e seus subprodutos	FBs	< limite tolerável	Brasil	(Savi et al., 2016a)
Trigo e seus subprodutos	DON	< limite tolerável	Brasil	(Savi et al., 2016b)
Leite	AFM ₁	> limite tolerável apenas na estação de outono	Brasil	(Silva et al., 2015)
Nozes e frutas secas	AFLs; Tricotecenos; Toxinas de Alternaria; OTA	< limite tolerável	China	(Wang et al., 2018)
Cuscuz	AFLs; OTA; FBs; DON e outros tricotecenos; ST; ZEA	> limite tolerável apenas para DON e seus derivados; ZEA; Toxinas T2 e HT-2	Marrocos	(Zinedine, Fernandez-Franzon, Manes, & Manyes, 2017)

Nota: * limite máximo tolerável de ingestão diária estabelecido pelo JECFA (2001).

Fonte: do autor.

É possível verificar a alta incidência de micotoxinas nos alimentos analisados em diversos países, incluindo a presença de mais toxinas em uma mesma amostra analisada. No entanto, a maioria dos trabalhos conclui que a ingestão diária está de acordo com os limites máximos estabelecidos pelo JECFA (2001). É importante destacar que a análise da ingestão diária da micotoxina é realizada para cada toxina e para cada alimento de modo individual e desta forma, não considera a contaminação por multi-toxinas em um mesmo alimento. Além disso, os limites máximos toleráveis não consideram o estado de saúde atual do consumidor, sendo que pessoas idosas, crianças e com doenças crônicas podem estar mais suscetíveis aos efeitos tóxicos das micotoxinas.

Devido à exposição do organismo humano às micotoxinas por meio da alimentação quase diária com alimentos contaminados, o conhecimento da sua ocorrência no organismo

pode representar uma fonte de informação para a população exposta com o intuito de alertar para possíveis doenças futuras em que os indivíduos podem estar vulneráveis.

3.4. Ocorrência de micotoxinas em amostras clínicas

Por meio da ingestão diária de alimentos contaminados, é possível que as micotoxinas estejam circulantes no organismo e, comumente, sejam excretadas. Os achados de micotoxinas em amostras clínicas podem fornecer informações importantes para a população exposta. Estes podem estar relacionados às possíveis causas de doenças presentes de forma significativa na população ou simplesmente servir como um biomarcador, alertando a população de problemas já existentes ou que ainda poderão ocorrer devido à exposição frequente das micotoxinas.

Em estudo piloto envolvendo 60 pacientes, sendo 30 pacientes saudáveis (controles) e 30 pacientes com carcinoma hepatocelular, foram determinadas as concentrações de micotoxinas presentes no plasma e na urina dos indivíduos. Os participantes da pesquisa não foram submetidos a qualquer restrição alimentar antes ou após o período de amostragem. No total, 15 homens e 15 mulheres voluntários compreendiam o grupo de trinta pacientes controles, selecionados com base em seu histórico médico. Os critérios de exclusão foram: diabetes, infecções, febre, anormalidades cromossômicas, doenças metabólicas, além de pessoas desnutridas, fumantes e consumidores de álcool ou cocaína. A coleta de sangue e urina foi realizada no mesmo dia. Por outro lado, 30 pacientes com carcinoma hepatocelular diagnosticado no Hospital Zhongnan, foram solicitados a fornecer sangue e urina no mesmo dia. Todas as amostras foram coletadas com a autorização do comitê de ética de outubro a dezembro de 2012, em Wuhan, China. No total, 2 mL de plasma e 5 mL de urina foram coletadas de cada paciente. As micotoxinas foram detectadas e quantificadas usando o método de multi-micotoxinas, ou seja, foram analisadas as AFB₁, AFB₂, AFG₁, AFG₂ e AFM₁, além da esterigmatocistina (ST), patulina (PAT), CIT, FBs (FB₁, FB₂) e OTA. Para as amostras de urina, AFB₁ foi detectada em 9 dos 30 pacientes (30%) com carcinoma hepatocelular, enquanto que 4 dos 30 pacientes controles (13%) também tinham em sua urina a AFB₁. A ST foi detectada em 10 dos 30 pacientes (33%) com carcinoma hepatocelular e em 3 dos 30 pacientes controles (10%). Para as amostras de plasma, a AFB₁ foi detectada em 10 dos 30 pacientes (33%) com carcinoma hepatocelular e em 4 dos 30 pacientes controles (13%). Já a ST foi encontrada em 12 dos 30 pacientes (40%) com a doença e em 4 dos 30 pacientes (13%) sem a doença. Os autores destacam a alta porcentagem da ST nos pacientes doentes e sugerem

um possível papel desta micotoxina na patogênese da doença. A AFB₂ também foi encontrada nas amostras de urina e plasma em menores porcentagens, sendo que a AFG₁, AFG₂, AFM₁, CIT e OTA detectáveis em poucas amostras ou apenas no limite de detecção do método. A PAT não foi detectada em nenhuma das amostras. No entanto, a co-ocorrência de AFLs e FBs foi encontrada em duas amostras de pacientes com carcinoma hepatocelular. É possível destacar, de acordo com os dados dos autores, que os valores das micotoxinas carcinogênicas em pacientes com carcinoma hepatocelular foram significativamente maiores do que em pacientes controles (Cao et al., 2018).

A investigação da exposição às micotoxinas através da urina também foi realizada em 120 voluntários (19 crianças, 20 adolescentes e 81 adultos) de oito comunidades rurais no norte da Nigéria (Ezekiel et al., 2014). No total, 61 amostras (50,8%) de urina estavam contaminadas principalmente com OTA (28,3%), AFM₁ (14,2%) e FB₁ (13,3%). Estas toxinas estavam presentes em todas as idades, sugestivas de exposição crônica. Além disso, o estudo mostrou que as micotoxinas encontradas na urina também estavam presentes nos alimentos consumidos pelos voluntários da pesquisa no dia anterior a coleta da urina mostrando uma significativa correlação da alimentação com a exposição às micotoxinas.

Nos Estados Unidos, 112 pacientes com doenças crônicas foram avaliadas quanto a presença de micotoxinas na urina em um estudo realizado durante 6 meses (Brewer et al., 2013). A idade dos pacientes variou de 15 a 72 anos, sendo 84 (75%) do sexo feminino e 38 (25%) do sexo masculino. Os sintomas comuns nesta população de pacientes incluíram fadiga, cefaléia, sintomas semelhantes aos da gripe, queixas cognitivas, mialgia, artralgia, problemas gastrointestinais e vários sintomas neurológicos. Outros diagnósticos prévios incluíram fibromialgia, doença de Lyme, neuropatia periférica, doença ortostática, intolerância (incluindo síndrome da taquicardia postural ortostática e hipotensão mediada por neurônios), enxaqueca, dermatite crônica, gastroparesia, dor abdominal crônica, síndrome do intestino irritável, cistite intersticial, ansiedade, depressão, sensibilidade química, vertigem, sinusite crônica, intolerância ao glúten, tremor, mioclonia e disfunção cognitiva. A duração dos sintomas nos pacientes variou de 2 a 36 anos, com duração média de 7,8 anos. As micotoxinas foram encontradas na urina de 104 dos 112 (93%) pacientes. A OTA foi a micotoxina mais comumente detectada, compreendendo 83% dos pacientes, seguido por tricotecenos macrocíclicos (MT) (44%) e AFLs (12%). A presença de combinações de micotoxinas na urina foi: OTA + MT (23%), AFLs + MT (4%) e todos os três (8%). Além disso, os dados do trabalho publicado revelaram que a exposição prévia desses pacientes em ambiente contendo bolores ocorreu em 90% dos casos. Em adição, testes realizados em uma

população saudável (n=55), sem histórico de exposição à ambiente mofado, não revelaram casos positivos de micotoxinas na urina. Neste estudo, as micotoxinas foram detectadas em alta porcentagem nos pacientes com doenças crônicas que tiveram exposição prévia a ambientes contendo bolores. Os autores apresentam a hipótese de que a disfunção mitocondrial ocasionada pelas micotoxinas encontradas na urina pode estar correlacionada com a presença da doença crônica nestes pacientes. Isto porque a disfunção mitocondrial pode causar muito dos sintomas das doenças crônicas que os pacientes apresentavam e ao mesmo tempo, pode ser desencadeada e acentuada pela exposição às micotoxinas.

Outros estudos foram adicionados na Tabela 3 para relatar a ocorrência da exposição às micotoxinas pela análise de amostras clínicas, como a urina e o plasma sanguíneo. A maioria dos estudos avalia novas metodologias para investigação de diferentes micotoxinas em amostras clínicas e relatam juntamente com os dados de validação do método, os achados de micotoxinas encontrados na urina e no plasma. No entanto, são poucos os estudos que realizam uma associação da ocorrência da micotoxina na amostra clínica com as possíveis doenças relacionadas a esta exposição (Tabela 3).

Tabela 3. Ocorrência de micotoxinas em amostras clínicas e sua associação com doenças relacionadas à exposição pela ingestão diária.

Amostra clínica	Micotoxinas	Doenças *	Local	Autor
Urina e plasma	OTA e seus derivados	NA**	Alemanha	(Ali, Munoz, & Degen, 2017)
Urina	OTA; tricotecenos; AFLs	Doenças crônicas incluindo síndrome da fadiga crônica	Estados Unidos	(Brewer et al., 2013)
Urina e plasma	AFLs; AFM ₁ ; ST; CIT; FBs; OTA	Carcinoma hepatocelular	China	(Cao et al., 2018)
Urina	DON; OTA e seus derivados; ZEA e seus	NA	Bélgica	(Ediage et al., 2012)

	derivados; CIT				
Urina	OTA; AFM ₁ ; FB ₁	NA		Nigéria	(Ezekiel et al., 2014)
Urina	AFLs; FBs; OTA; DON e ZEA e seus derivados; CIT	NA***		Bélgica	(Heyndrickx et al., 2015)
Urina e plasma	OTA e seus derivados	NA		Alemanha	(Munoz, Blaszkewicz, & Degen, 2010)
Urina	DON; AFG ₂	OTA; NA		Espanha	(Rubert, Soriano, Manes, & Soler, 2011)
Urina	DON e seus derivados	NA		Espanha	(Rodriguez-Carrasco, Molto, Manes, & Berrada, 2014)
Urina	DON e ZEA e seus derivados; FB ₁ ; FB ₂ ; OTA; Nivalenol	NA		Suécia	(Wallin et al., 2015)

Nota: *doenças relacionadas à exposição de micotoxinas e associadas aos achados de micotoxinas nas amostras clínicas. **NA: Não aplicável, ou seja, o estudo não associa possíveis doenças com a ocorrência das micotoxinas nas amostras clínicas. ***A ingestão dietética estimada de DON e OTA com base nos níveis urinários excederam os limites toleráveis de ingestão diária.

Fonte: do autor.

As micotoxinas encontradas na urina podem ser um indicativo de exposição recente, enquanto que os níveis no plasma podem refletir em uma exposição por um período mais

longo. Uma vez no organismo, as micotoxinas podem ser biotransformadas em moléculas semelhantes, formando os seus conjugados, que na maioria dos casos não são detectadas em conjunto com as toxinas originais e na rotina laboratorial acabam sendo negligenciadas. Os prejuízos ocasionados por estas toxinas são bem conhecidos, no entanto, a dificuldade de associar possíveis doenças à exposição de micotoxinas pela ingestão frequente de alimentos contaminados ainda é constante. Isto retrata a realidade atual comprovada pelos poucos estudos que relatam a sua associação com possíveis doenças.

Por outro lado, uma investigação mais detalhada em um diagnóstico clínico incluindo a análise de micotoxinas em amostras biológicas como método rotineiro, instiga a aplicação de novas alternativas para prevenir doenças futuras em populações expostas de uma mesma região. Estudos que possam comprovar esta suposição são de grande valia para a literatura nacional e internacional no cenário atual das micotoxinas.

4. Considerações finais

As micotoxinas são frequentemente encontradas nos alimentos e seus subprodutos e por isso, constituem uma fonte de exposição ao homem e aos animais. De acordo com os dados obtidos no estudo, é possível verificar a ocorrência da contaminação por diversas micotoxinas nos alimentos provenientes de vários países. Ao mesmo tempo, a ingestão diária dessas micotoxinas parece estar de acordo com os limites máximos toleráveis estabelecidos por órgãos internacionais. No entanto, é preciso levar em consideração que os cálculos de ingestão diária são realizados de modo individual para cada toxina e cada alimento, e por isso, quando há ocorrência de mais de uma toxina em uma mesma amostra, os valores de ingestão possivelmente estarão aumentados. Além disso, diferentes alimentos podem ser ingeridos diariamente em uma dieta normal e se caso todos estiverem contaminados, o risco de exposição será maior. Por fim, também é preciso considerar que os limites máximos toleráveis são estabelecidos para pessoas saudáveis, no entanto, dependendo do estado de saúde atual do indivíduo, este pode estar mais vulnerável aos efeitos tóxicos das micotoxinas no organismo.

Devido à ingestão diária de micotoxinas, estas podem estar circulantes no organismo, sendo inclusive metabolizadas e excretadas na urina. Também podem ser biotransformadas em moléculas semelhantes, o que dificulta a sua quantificação nas amostras. A presença de micotoxinas em amostras clínicas pode elucidar a relação entre a exposição às micotoxinas e

as possíveis doenças ocasionadas por elas, no entanto, são poucos os estudos que realizam esta associação.

É importante destacar que métodos de multi-micotoxinas são fundamentais para a avaliação das amostras clínicas, uma vez que detectam se há ocorrência de mais de uma toxina. Estas informações são fundamentais na avaliação de risco à saúde para fins de diagnóstico clínico e laboratorial, tendo em vista a possibilidade de minimizar e evitar possíveis doenças ocasionadas pelos efeitos tóxicos das micotoxinas.

Novos estudos que possam relacionar a exposição do organismo às micotoxinas por meio da sua detecção em amostras clínicas podem elucidar melhor quais os riscos à saúde que a população está exposta. Desta forma pode ser encontrado meios de prevenção a possíveis doenças ocasionadas devido ao consumo diário de alimentos contaminados pelas micotoxinas.

Referências

Aish, J. L., Rippon, E.H., Barlow, T., & Hattersley, S.J. (2004). *Ochratoxin A* (pp. 307-338). Cambridge: Woodhead Publishing.

Ali, N., Munoz, K., & Degen, G. H. (2017). Ochratoxin A and its metabolites in urines of German adults-An assessment of variables in biomarker analysis. *Toxicology Letters*, 275, 19-26. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.04.013

Alshannaq, A., & Yu, J. H. (2017). Occurrence, Toxicity, and Analysis of Major Mycotoxins in Food. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(6), 632. doi: 10.3390/ijerph14060632

Andrade, G. C. R. M., Pimpinato, R. F., Francisco, J. G., Monteiro, S. H., Calori-Domingues, M. A., & Tornisielo, V. L. (2018). Evaluation of mycotoxins and their estimated daily intake in popcorn and cornflakes using LC-MS techniques. *LWT*, 95, 240-246. doi: 10.1016/j.lwt.2018.04.073

ANVISA. (2011). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no. 7, de 18 de fevereiro de 2011. Dispõe sobre limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos. *Diário Oficial da União*. Acesso em 07 outubro 2019. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0007_18_02_2011_rep.html

ANVISA. (2017). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 7, de 18 de fevereiro de 2011, que dispõe sobre limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos. Publicada no DOU nº 29, de 9 de fevereiro de 2017. *Diário Oficial da União*. Acesso em 07 outubro 2019. Disponível em <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/136813858/dou-secao-1-09-02-2017-pg-45>

Asplin, F. D., & Carnaghan., R.B.A. (1961). The toxicity of certain groundnut meals for poultry with special reference to their effect on ducklings and chickens. *Veterinary Record*, 73(46), 1215-1219.

Bhat, R., Rai, R. V., & Karim, A. A. (2010). Mycotoxins in Food and Feed: Present Status and Future Concerns. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9, 57-81. doi: 10.1111/j.1541-4337.2009.00094.x

Blount, W. P. (1961). Turkey "X" disease. *Turkeys*, 9(7), 52-61.

Brewer, J. H., Thrasher, J. D., Straus, D. C., Madison, R. A., & Hooper, D. (2013). Detection of Mycotoxins in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Toxins*, 5(4), 605-617. doi: 10.3390/toxins5040605

Bryden, W. L. (2007). Mycotoxins in the food chain: human health implications. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 16 Suppl 1, 95-101. Disponível em <http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/16%20Suppl%201//95.pdf>

Bryden, W. L. (2012). Mycotoxin contamination of the feed supply chain: Implications for animal productivity and feed security. *Animal Feed Science and Technology*, 173(1-2), 134-158. doi: 10.1016/j.anifeedsci.2011.12.014

Cao, X., Li, X., Li, J., Niu, Y., Shi, L., Fang, Z., . . . Ding, H. (2018). Quantitative determination of carcinogenic mycotoxins in human and animal biological matrices and animal-derived foods using multi-mycotoxin and analyte-specific high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric methods. *Journal of Chromatography B*, 1073, 191-200. doi: 10.1016/j.jchromb.2017.10.006

Demeke, T., Kidane, Y., & Wuhib, E. (1979). Ergotism-a report on an epidemic, 1977-78. *Ethiopian Medical Journal*, 17(4), 107-113.

Ediage, E. N., Di Mavungu, J. D., Song, S., Wu, A., Van Peteghem, C., & De Saeger, S. (2012). A direct assessment of mycotoxin biomarkers in human urine samples by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 741, 58-69. doi: 10.1016/j.aca.2012.06.038

Escrivá, L., Font, G., & Manyes, L. (2015). In vivo toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: A review. *Food and Chemical Toxicology*, 78, 185-206. doi: 10.1016/j.fct.2015.02.005

Ezekiel, C. N., Warth, B., Ogara, I. M., Abia, W. A., Ezekiel, V. C., Atehnkeng, J., . . . Bandyopadhyay, R. (2014). Mycotoxin exposure in rural residents in northern Nigeria: A pilot study using multi-urinary biomarkers. *Environment International*, 66, 138-145. doi: 10.1016/j.envint.2014.02.003

FAO. (2002). Food and Agriculture Organization. Manual on the application of the HACCP system in mycotoxin prevention and control. Acesso em 04 março 2020. Disponível em <http://www.fao.org/3/a-y1390e.pdf>

Freire, L., & Sant'Ana, A. S. (2018). Modified mycotoxins: An updated review on their formation, detection, occurrence, and toxic effects. *Food and Chemical Toxicology*, 111, 189-205. doi: 10.1016/j.fct.2017.11.021

Heyndrickx, E., Sioen, I., Huybrechts, B., Callebaut, A., De Henauw, S., & De Saeger, S. (2015). Human biomonitoring of multiple mycotoxins in the Belgian population: Results of the BIOMYCO study. *Environment International*, 84, 82-89. doi: 10.1016/j.envint.2015.06.011

IARC. (1993). International Agency for Research on Cancer. *Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans*, 56, 257-263. Acesso em 04 março 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513574/>

IARC. (2002). Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. from World Health Organization. Acesso em 04 março 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326619/>

Iqbal, S. Z., Asi, M. R., Hanif, U., Zuber, M., & Jinap, S. (2016). The presence of aflatoxins and ochratoxin A in rice and rice products; and evaluation of dietary intake. *Food Chemistry*, 210, 135-140. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.04.104

JECFA. (2001). *Safety evaluation of certain mycotoxins in food. Prepared by the Fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)* (pp. 700). Geneva: World Health Organization - WHO. Acesso em 04 março 2020. Disponível em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42467>

Juan, C., Berrada, H., Manes, J., & Oueslati, S. (2017). Multi-mycotoxin determination in barley and derived products from Tunisia and estimation of their dietary intake. *Food and Chemical Toxicology*, 103, 148-156. doi: 10.1016/j.fct.2017.02.037

Luo, Y., Liu, X., & Li, J. (2018). Updating techniques on controlling mycotoxins - A review. *Food Control*, 89, 123-132. doi: 10.1016/j.foodcont.2018.01.016

Marin, S., Ramos, A. J., Cano-Sancho, G., & Sanchis, V. (2013). Mycotoxins: occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 218-237. doi: 10.1016/j.fct.2013.07.047

Munoz, K., Blaszkewicz, M., & Degen, G. H. (2010). Simultaneous analysis of ochratoxin A and its major metabolite ochratoxin alpha in plasma and urine for an advanced biomonitoring of the mycotoxin. *Journal of Chromatography. B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 878(27), 2623-2629. doi: 10.1016/j.jchromb.2009.11.044

Neme, K., & Mohammed, A. (2017). Mycotoxin occurrence in grains and the role of postharvest management as a mitigation strategies. A review. *Food Control*, 78, 412-425. doi: 10.1016/j.foodcont.2017.03.012

Pascari, X., Ortiz-Solá, J., Marín, S., Ramos, A. J., & Sanchis, V. (2018). Survey of mycotoxins in beer and exposure assessment through the consumption of commercially available beer in Lleida, Spain. *LWT*, 92, 87-91. doi: 10.1016/j.lwt.2018.02.021

Pereira, A.S., Shitsuka, D.M., Parreira, F.J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book] (pp. 119). 1ª Ed. Santa Maria/RS: UAB/NTE/UFSM. Acesso em 09 fevereiro 2020. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1

Pestka, J. J., & Smolinski, A. T. (2005). Deoxynivalenol: toxicology and potential effects on humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B: Critical Reviews*, 8(1), 39-69. doi: 10.1080/10937400590889458

Pitt, J. I. (2000). Toxigenic fungi and mycotoxins. *British Medical Bulletin*, 56(1), 184-192. doi: 10.1258/0007142001902888

Pozzi, C. R., Correa, B., Xavier, J. G., Direito, G. M., Orsi, R. B., & Matarazzo, S. V. (2001). Effects of prolonged oral administration of fumonisin B1 and aflatoxin B1 in rats. *Mycopathologia*, 151(1), 21-27. doi: 10.1023/a:1010954119980

Rodriguez-Carrasco, Y., Molto, J. C., Manes, J., & Berrada, H. (2014). Development of a GC-MS/MS strategy to determine 15 mycotoxins and metabolites in human urine. *Talanta*, 128, 125-131. doi: 10.1016/j.talanta.2014.04.072

Rosa, C. A., Keller, K. M., Oliveira, A. A., Almeida, T. X., Keller, L. A., Marassi, A. C., . . . Oliveira, D. C. (2010). Production of citreoviridin by *Penicillium citreonigrum* strains associated with rice consumption and beriberi cases in the Maranhao State, Brazil. *Food Additives & Contaminants. Part A: Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 27(2), 241-248. doi: 10.1080/19440040903289712

Rubert, J., Soriano, J. M., Manes, J., & Soler, C. (2011). Rapid mycotoxin analysis in human urine: a pilot study. *Food and Chemical Toxicology*, 49(9), 2299-2304. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.030

Saladino, F., Quiles, J. M., Mañes, J., Fernández-Franzón, M., Luciano, F. B., & Meca, G. (2017). Dietary exposure to mycotoxins through the consumption of commercial bread loaf in Valencia, Spain. *LWT*, 75, 697-701. doi: 10.1016/j.lwt.2016.10.029

Savi, G.D., Garcia, L.P., & Scussel, V.M. (2013). Segurança de Grãos: Micotoxinas & Agrotóxicos. *Revista Grãos Brasil*, 58, 27-32. Acesso em 05 março 2020. Disponível em <http://www.graosbrasil.com.br/revista/10/graos-brasil>

Savi, G. D., Piacentini, K. C., Marchi, D., & Scussel, V. M. (2016a). Fumonisin B1 and B2 in the corn-milling process and corn-based products, and evaluation of estimated daily intake. *Food Additives & Contaminants. Part A: Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 33(2), 339-345. doi: 10.1080/19440049.2015.1124459

Savi, G. D., Piacentini, K. C., Tibola, C. S., Santos, K., Sousa Maria, G., & Scussel, V. M. (2016b). Deoxynivalenol in the wheat milling process and wheat-based products and daily intake estimates for the Southern Brazilian population. *Food Control*, 62, 231-236. doi: 10.1016/j.foodcont.2015.10.029

SCF. (2002). Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on food on Fusarium Toxins. Acesso em 05 março 2020. Disponível em https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/cs_contaminants_catalogue_fusarium_out123_en.pdf

Silva, M. V., Janeiro, V., Bando, E., & Machinski Jr, M. (2015). Occurrence and estimative of aflatoxin M1 intake in UHT cow milk in Paraná State, Brazil. *Food Control*, 53, 222-225. doi: 10.1016/j.foodcont.2015.01.025

Stevens, A. J. S., Saunders, C.N., Spence, J.B., & Newham, A.G. (1960). Investigations into "diseases" of turkey poults. *Veterinary Record*, 72(31), 627-628.

Tortora, G. J., Funke, B. R., & Case, C. L. (2012). *Microbiologia* (10^a ed., pp. 964). Porto Alegre: Artmed.

Wallin, S., Gambacorta, L., Kotova, N., Lemming, E. W., Nansen, C., Solfrizzo, M., & Olsen, M. (2015). Biomonitoring of concurrent mycotoxin exposure among adults in Sweden through urinary multi-biomarker analysis. *Food and Chemical Toxicology*, 83, 133-139. doi: 10.1016/j.fct.2015.05.023

Wang, Y.-j., Nie, J.-y., Yan, Z., Li, Z.-x., Cheng, Y., & Farooq, S. (2018). Multi-mycotoxin exposure and risk assessments for Chinese consumption of nuts and dried fruits. *Journal of Integrative Agriculture*, 17(7), 1676-1690. doi: 10.1016/S2095-3119(18)61966-5

Wijnands, L., & van Leusden, F. (2000). An overview of adverse health effects caused by mycotoxins and bioassays for their detection (pp. 99). National Institute of Public Health and the Environment. Acesso em 05 março 2020. Disponível em <https://rivm.openrepository.com/bitstream/handle/10029/9410/257852004.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Zinedine, A., Fernandez-Franzon, M., Manes, J., & Manyes, L. (2017). Multi-mycotoxin contamination of couscous semolina commercialized in Morocco. *Food Chemistry*, 214, 440-446. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.07.098

Zinedine, A., Soriano, J. M., Moltó, J. C., & Mañes, J. (2007). Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: An oestrogenic mycotoxin. *Food and Chemical Toxicology*, 45(1), 1-18. doi: 10.1016/j.fct.2006.07.030

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Geovana Dagostim Savi - 65%

Fernanda dos Santos Zenaide - 35%